

同時性多発結節を有する肝細胞癌の臨床病理学的特徴と 切除後予後に関する検討

防衛医科大学校第1外科, 同 病院病理部*

初瀬 一夫 青木 秀樹 村山 道典
相原 司 井戸田 望 乾 多久夫
柿原 稔 望月 英隆 寺畑信太郎*

1985年1月から1995年12月までに肝切除を施行した肝細胞癌67例を、肝癌取扱い規約でいう初期の高分化肝細胞癌、境界病変を有する境界病変併存群 (BL 群) 12例、肝内転移群 (IM 群) 11例、多中心性発生群 (MO 群) 3例と、単発群 (St 群) 41例とに分け各群の臨床病理学的特徴ならびに切除後予後を比較検討した。BL 群, MO 群は IM 群, St 群に比べ肝硬変が高率にみられた。肝細胞癌と併存病変は, BL 群, MO 群に比べ IM 群では同一区域に存在する頻度が高かった。門脈浸潤は IM 群が他群に比べ高率であった。生存率は St 群, BL 群は IM 群に比べ良好であるが, St 群, BL 群でも門脈浸潤陽性例では2年以内の再発が高率であった。St 群の5年無再発生存率は45.8%で, BL 群は3年以内に, IM 群は2年以内に全例再発した。以上のことから多中心発生群, 境界病変併存群は肝硬変の頻度が高く, その切除後予後は肝内転移群にくらべ良好であるが, 残肝再発率は高いことが示唆された。

Key words: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, borderline lesions, multicentric occurrence, intrahepatic metastases

はじめに

肝細胞癌の high risk group の認識と各種画像診断の進歩で、肝細胞癌とともに併存病変、中でも境界病変¹⁾が検出される機会がふえてきた²⁾³⁾。肝細胞癌の多くが前癌病変から早期の癌さらには進行した癌へと多段階的に進展・増悪していくもの⁴⁾であればこれら併存する境界病変は多中心性発生の予備病態と位置づけられよう。一方で、肝細胞癌の生物学的特徴として門脈を介しての肝内転移も高率にみられる。したがって、初回手術時に多発結節がみられたとしても、肝内転移例と境界病変ならびに多中心性発生例では切除後の予後に違いがあることが推察される。

そこで今回、同時性多発結節を有する肝細胞癌例を境界病変ならびに多中心性発生例と肝内転移例とにわけ、その臨床病理学的特徴と、肝切除後の予後を単発例も含め retrospective に比較検討することで、肝細胞癌の外科治療における方向性を考察した。

対象と方法

術中超音波検査を導入した1985年1月から1995年12月までに肝切除を施行した肝細胞癌67例を対象とした。術前・術中・術後に併存する結節が検出され組織学的診断がえられた多発結節症例は26例 (38.8%) であった。これら併存結節の診断は肝癌取扱い規約¹⁾に準じ、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: 以下, HCC), 初期の高分化肝細胞癌 (early hepatocellular carcinoma of well differentiated type: 以下, eHCC), atypical adenomatous hyperplasia (以下, AAH), adenomatous hyperplasia (以下, AH), large regenerative nodule (以下, LRN) とにわけた。併存結節が HCC の場合、これも肝癌取扱い規約に準じ、肝内転移群 (intrahepatic metastasis group: 以下, IM 群), 多中心性発生群 (multicentric occurrence group: 以下, MO 群) とにわけた。この MO 診断においては併存肝細胞癌が特に既存の肝構築を保つか否かを中心に判定した。併存結節が eHCC, AAH, AH, LRN の場合、境界病変併存群 (borderline lesion group: 以下, BL 群) とした。このように多発結節症例26例を分類すると BL 群12例, MO 群3例, IM 群11

例となった。残りの単発群(solitary group : 以下, St 群) は41例となった。

これら4群における宿主側背景因子, 腫瘍側背景因子, 治療因子および術後成績について比較検討した。

最終観察日は1996年12月で, BL 群の観察期間は1年から11年, 平均4.7年, MO 群は2年から7.7年, 平均4.5年, IM 群は2.8年から11年, 平均6.4年, St 群1.1年から11年, 平均6.2年であった。再発は超音波検査, あるいは computed tomography (以下, CT) で存在が確認されたものとした。累積無再発生存率, 累積生存率の算出はKaplan-Meier 法を用い, 有意差の検定はLogrank test を用いた。また多群間検定はKruskal-Wallis 検定を行い, 多重比較検定はDunnett 法を用い p value 0.05以下をもって有意とした。

結 果

I. 背景因子

1. 宿主側因子

BL 群の年齢は42歳から62歳 (平均56歳), MO 群は60歳から68歳 (平均65歳), IM 群は43歳から67歳 (平均57歳), St 群は38歳から77歳 (平均59歳) であった。性別は BL 群男性9例, 女性3例, MO 群男性2例, 女性1例, IM 群男性8例, 女性3例, St 群男性37例, 女性4例で各群とも男性が多くみられた。

切除肝における非癌部肝実質を組織学的に比較してみると BL 群では慢性肝炎2例, 肝硬変10例, MO 群では3例すべて肝硬変, IM 群では慢性肝炎5例, 肝硬変6例, St 群では慢性肝炎19例, 肝硬変22例であった。すなわち BL+MO 群と IM+St 群ならびに St 群とで比較すると有意に前者に肝硬変が高率にみられた

Fig. 1 Comparison of background liver among groups

BL group : group with hepatocellular carcinoma, associated with early hepatocellular carcinoma of well differentiated type or borderline lesions.

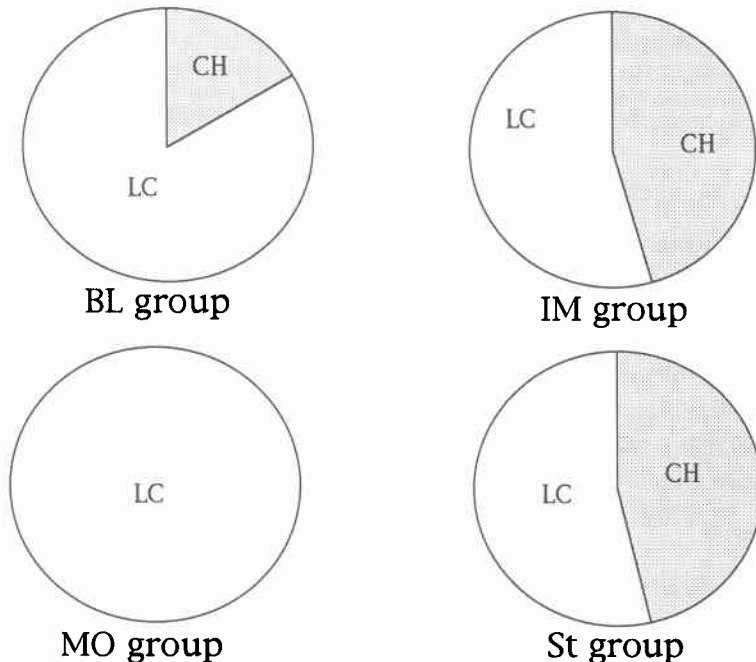
IM group : group with hepatocellular carcinoma, associated with intrahepatic metastases.

MO group : group with hepatocellular carcinoma, associated with multicentric occurrence.

St group : group with solitary hepatocellular carcinoma.

LC : liver cirrhosis. CH : chronic hepatitis

BL + MO groups vs IM + St groups $p < 0.02$, BL + MO groups vs St groups $p < 0.03$



($p < 0.02$, $p < 0.03$) (Fig. 1).

2. 腫瘍側因子

主たる肝細胞癌の切除標本における平均径はBL群, MO群に比べIM群が有意に高値を示した ($p < 0.03$). 主たる肝細胞癌と併存病変の局在を比較すると, BL群12例では反対葉が6例みられるのに対し, IM群11例中10例が同側葉でこの2群間では局在に有意な差がみられた ($p < 0.05$). またBL群, MO群15例中, 同一亜区域ならびに同一区域は4例であるのに対し, IM群は11例中8例にみられ, IM群では併存病変が同一区域以内に有意に高率にみられた ($p < 0.03$). 組織学的門脈浸潤はBL群, MO群, St群に比べIM群において有意に陽性例が高率であった ($p < 0.02$) (Table 1).

3. 治療側因子

主たる肝細胞癌に対する手術術式を検討するとBL群12例中亜区域以下の切除が8例, 1区域切除が3例, 2区域切除が1例であった. MO群3例では全例亜区域切除以下であった. IM群11例では亜区域切除以下3例, 1区域切除4例, 2区域切除4例であった. St群41例中亜区域切除以下は19例, 1区域切除9例, 2区域切除13例であった. 併存病変に対する治療としてはBL群12例で主たる肝細胞癌の切除範囲に含まれたのが4例, 残り8例で肝部分切除が5例, 術中エタノー

ル注入が4例に施行された. MO群3例では肝部分切除1例, 術中エタノー注入2例であった. IM群11例では主たる肝細胞癌の切除範囲に含まれたのが10例, 残り1例に術中エタノー注入が施行された (Table 2).

II. 切除後成績

1. 再発部位と再発形式

BL群は観察期間中に12例中9例が再発し, 再発部位は全例残肝であった. 9例中2例の残肝再発は単発で再切除が可能であった. 併存病変に対する治療別再発状態は切除8例中6例, 術中エタノー注入4例中3例と差はみられなかった. ただし術中エタノー注入4例中2例の遺残はエタノー注入部位であった. MO群3例も観察期間中に全例残肝に多発性に再発した. IM群11例中10例に多発性に残肝再発がみられた. また肺への転移2例, リンパ節への転移1例がみられた. St群41例中22例に再発がみられ, 残肝再発は20例でそのうち3例は単発で再切除可能であった. 肺, リンパ節, 骨再発がそれぞれ1例みられた.

2. 累積無再発生存率

St群の累積無再発生存率は1年74.1%, 3年51.5%, 5年45.8%であるのに対し, BL群では1年61.7%であるが3年以内に全例再発していた. 一方, IM群は1年20.8%と不良で, 2年以内に全例再発し

Table 1 Characteristics of tumors among groups

	BL group (n=12)	MO group (n=3)	IM group (n=11)	St group (n=41)	
number					
1	0	0	0	41	
2	8	3	6	0	
3≤	4	0	5	0	
size (mean±SD)	3.1±2.1	3.7±0.4	6.7±4.5	4.7±3.5	a
location					
same subsegment	1	0	5		
same segment	3	0	3		b
same lobe	2	3	2		
opposite lobe	6	0	1		
vp					
0	6	3	0	29	
1	6	0	9	8	c
2≤	0	0	2	4	

Location in which the main hepatocellular carcinoma and associated nodules occupied, and the extent of portal vein invasion(vp) are expressed according to the general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer¹⁾

a BL group, MO group vs IM group $p < 0.03$ b BL group vs IM group $p < 0.05$

c BL group, St group, MO group vs IM group $p < 0.02$

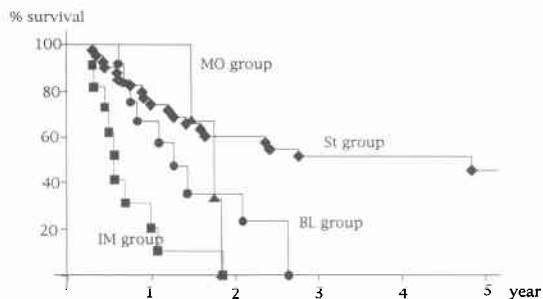
Table 2 Comparison of operative procedures among groups

	BL group (n=12)	MO group (n=3)	IM group (n=11)	St group (n=41)
Main HCC				
≤ HrS	8	3	3	19
Hr1	3	0	4	9
Hr2	1	0	4	13
Associated region				
Hr0	5	1		
OEI	4	2	1	

Operative procedure(Hr) was expressed according to the general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer¹⁾.

OEI: ethanol injection during operation

Fig. 2 Cumulative disease free survival curves St group vs BL group $p < 0.03$, St group vs IM group $p < 0.0001$, BL group vs IM group $p < 0.02$



ていた。すなわち St 群は BL 群および IM 群に比べ ($p < 0.03, p < 0.0001$), また BL 群は IM 群に比べ ($p < 0.02$) 有意に累積無再発生存率が良好であった (Fig. 2)。さらに各群を門脈浸潤の有無で累積無再発生存率を検討した。St 群, BL 群の門脈浸潤陽性例では IM 群と同様の曲線がえられ, 2 年以内の再発が多くみられた (Fig. 3)。

3. 累積生存率

1 年, 3 年, 5 年累積生存率は St 群でそれぞれ 89.5%, 80.9%, 73.5%, BL 群 100%, 88.9%, 0%, IM 群 60%, 10%, 0% で, St 群, BL 群間には差はないが, St 群および BL 群は IM 群に比べ有意に生存率が良好であった (それぞれ $p < 0.0001$) (Fig. 4)。BL 群 12 例中食道静脈瘤破裂が 4 例, それに伴う肝不全死が 3 例みられた。

考 察

肝細胞癌切除後の再発率が高いのは, 1. 肝細胞癌の多くが肝炎ウイルスに起因すると考えられ, 多中心性発生がおこること, 2. 腫瘍側因子として経脈管性転移

Fig. 3 Cumulative disease free survival curves of each group by portal vein invasion vp-: negative portal vein invasion, vp+: positive portal vein invasion

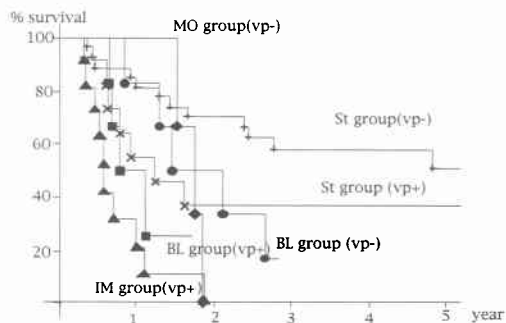
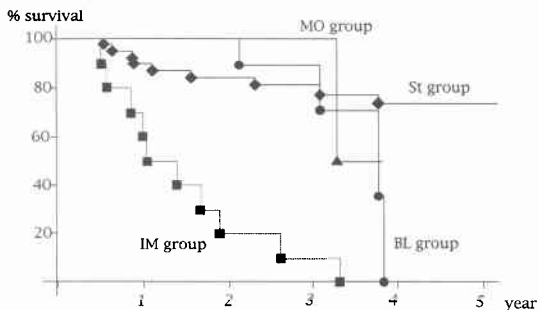


Fig. 4 Cumulative survival curves St group vs BL group NS, St group vs IM group $p < 0.0001$, BL group vs IM group $p < 0.0001$



が旺盛であること, 3. 肝炎ウイルスにともなう慢性肝障害のため肝切除範囲に制限があること, などがあげられている⁵⁾。そこで今回はまずこの多中心性発生がいかなる背景肝に多いかを検討した。ただし肝細胞癌の多くが前癌病変から早期の癌, さらに進行した癌

へと多段階的に進展・増悪していくものとすれば⁹⁾, eHCC ならびに AAH, AH, LRN などの境界病変は多中心性発生予備病態と位置づけられるので, 境界病変も含め多中心性発生の背景肝を検討することとした. その結果境界病変併存例ならびに多中心性発生例では肝内転移例ならびに単発例に比べ, 有意に肝硬変の頻度が高いことが明らかとなった. 神代らの最近の報告⁶⁾によれば, 多中心性発生例は全例肝硬変を背景肝とし, 慢性肝炎症例では多中心性発生例はみられていない. 同様の報告を大藤ら⁷⁾, 安永ら⁹⁾がしている. 逆に松田ら⁸⁾は多中心性発生例では背景肝組織が慢性肝炎を呈する症例が有意に多いと報告している. この背反した報告の理由は不明である. しかしながら先にも述べたように肝細胞癌の多くが多段階的に進展・増悪していくものであれば, 壊死ならびに再生が頻回に生じた結果構築された肝硬変のほうがその背景肝としては多いものと推察されよう. ただ神代ら⁶⁾も指摘しているが, 肝硬変の中でも炎症反応が強い例の方に多中心性発生が多い可能性があり今後の検討課題と考える.

つぎに併存病変の局在を検討したが, 境界病変ならびに多中心性発生例では肝内転移例に比べ異なった区域, ないし反対葉に存在することが多かった. 真島ら¹⁰⁾も同様に多中心性発生例では70%が異なった区域に存在していることを報告している.

このように境界病変を含み多中心性発生は肝硬変を基盤にすることが多く, 主たる肝細胞癌とは異なる区域に発生しやすいことが示唆された.

ではこのような境界病変併存例の治療成績はどうか. 今回, 多発結節症例26例中術前画像で18例, 術中超音波検査で6例, 術後の組織学的検索で2例が確認された. その結果, 境界病変例では12例中8例が同時切除されたが, 4例は術中エタノール注入となった. 多中心性発生例では3例中1例が切除, エタノール注入が2例, 肝内転移例では11例中10例が切除, 1例がエタノール注入となった. 併存病変の治療が術中エタノール注入に終わった症例の多くは術前診断不能例であった. しかるに治療後の成績をみると境界病変併存例と多中心性発生例は同様の傾向を示した. すなわち残肝再発は多く, 累積無再発生存率は単発例に比べ不良ではあるものの, 肝内転移例に比べ良好であった. また累積生存率も肝内転移例に比べ良好であった.

一方, 症例が少なく断定はできないものの, 今回

の検討で境界病変併存例でも単発例でも門脈浸潤陽性例では肝内転移例と同様の累積無再発生存率を呈したことは, 脈管性転移が再発の大きな要因となっていることを示唆する所見にほかならない. これは肝細胞癌だけにとどまらず, 癌一般の血行性転移・再発という大きな問題であり, 今後新たな治療のアプローチが望まれる.

谷川¹¹⁾はこの多中心性発生を考慮し, 肝硬変併存肝細胞癌に対しては外科切除より経皮的エタノール注入 (PEIT) かマイクロ波凝固療法 (MCT)¹²⁾を選択する治療方針を呈示している. しかしながら常に問題となるところであるが, 腫瘍径が2cmをこえると脈管浸潤が強くなり, 肝内転移も生じうるので2cm以下が厳密な意味での PEIT の適応とされている. 第12回の肝癌追跡報告¹³⁾によれば腫瘍数1個の PEIT の5年生存率は40数%, 肝切除では50%弱にすぎず, 今回の単発群肝切除の73.5%に比べ不良である. 多施設報告の予後をそのまま比較の対象とするのは問題はあるものの, PEIT ではやはり脈管浸潤からの肝内転移が多中心性発生に加味されることが, また当科では angio CT を用い積極的に境界病変を含んだ多中心性発生, ならびに多発病変診断の向上を図っているが¹⁴⁾, この術前診断率の違いが肝切除後の予後の違いに現れたものと推察される.

いずれにしても, 今回の検討から肝切除後予後は単結節例では残肝再発率は少なく, 生存率も良好であることから積極的な肝切除が勧められる. 一方, 多結節例の中で, 境界病変や多中心性発生を示唆する例では生存率は良好であるものの, 残肝再発率が高いことから肝切除後の補助療法が, また肝内転移例では全例2年以内に再発, 3年以内に死亡と予後不良であることから肝切除を含めた治療方針のさらなる検討が, それぞれ今後の課題と考える.

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取り扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1992
- 2) 高安賢一, 幕内雅敏, 広橋説雄ほか：肝細胞癌を内包した adenomatous hyperplasia および境界病変の画像診断. 日消病会誌 86 : 2404-2412, 1989
- 3) 初瀬一夫, 青木秀樹, 村山道典ほか：肝細胞癌とその境界病変診断における angio CT の有用性—硬変併存肝細胞癌手術の観点から—. 日消外会誌 27 : 1908-1915, 1994
- 4) 坂元享宇, 広橋説雄：肝細胞癌に対する新しい視点. 谷川久一編. 消化器病セミナー48, 早期肝癌

- の特徴と発育様式。へるす出版、東京、1992、p28—34
- 5) 山崎 晋, 小菅智男, 高山忠利ほか: 特集. 肝癌の再発, 頻度, 切除療法. 肝・胆・膵 31: 223—230, 1995
- 6) Kojiro M, Nakashima O: Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: In terms of pathology study. J Hep Bil Pancr Surg 3: 442—446, 1996
- 7) 大藤正雄, 吉川正治, 杉浦信之ほか: 早期肝細胞癌の治療方針の決定. 消外 16: 53—61, 1993
- 8) 安永昌史: 慢性肝炎を背景とする肝細胞癌の臨床病理学的研究. 肝臓 35: 19—28, 1994
- 9) 松田政徳, 山本正之, 茂垣雅俊ほか: 多中心性発癌肝細胞癌症例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 25: 799—806, 1992
- 10) 真島康雄: 小さい肝癌—臨床的立場から, 取扱い規約に沿った腫瘍, 鑑別診断アトラス, 肝臓. 奥平雅彦, 水本龍二, 谷川久一編. 文光堂, 東京, 1991, p35—43
- 11) 谷川久一: 内科からみた肝細胞癌の治療方針. 外科診療 38: 265—270, 1996
- 12) 才津秀樹, 中山和道: マイクロ波による肝癌の治療. 日臨 51: 1102—1107, 1993
- 13) 日本肝癌研究会: 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告(1992—1993). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1996
- 14) 初瀬一夫, 青木秀樹, 坪井賢治ほか: 残肝再発からみた肝細胞癌および併存する境界病変合併切除の意義と問題点. 日消外会誌 28: 2168—2173, 1995

**Study on the Clinicopathological Characteristics and the Prognosis after
Hepatic Resection of Hepatocellular Carcinoma with
Simultaneously Multiple Nodules**

Kazuo Hatsuse, Hideki Aoki, Michinori Murayama, Tsukasa Aihara,
Nozomi Idota, Takuo Inui, Minoru Kakihara, Hidetaka Mochizuki
and Shintaro Terahata*

First Department of Surgery, Clinical Laboratory*, National Defense Medical College

Sixty-seven patients underwent hepatic resection for hepatocellular carcinoma from 1985 to 1995. They were divided into 4 groups. The St group consisted of 41 patients with a solitary hepatocellular carcinoma; the BL group, of 12 patients with hepatocellular carcinoma, concomitant with early hepatocellular carcinoma of well-differentiated type or borderline lesions designated by the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer; the MO group, of 3 patients with multicentric occurrence; and the IM group, of 11 patients with intrahepatic metastases. Histopathological examination of the background liver revealed that the frequencies of liver cirrhosis in the BL group and the MO group were significantly higher than those in the IM group and the St group. Associated lesions were situated in the same segment in the IM group more frequently than in the BL and MO groups. Portal vein invasion was more marked in the IM group than in the other groups. Cumulative survival rates for the St group and the BL group were significantly better than for the IM group. But there were more recurrences within two years in the patients with invasion into the portal vein in the St group and the BL group. Cumulative 5-year disease-free survival rates of the St group were 45.8%. On the other hand all patients had recurred within 3 years in the BL group and within 2 years in the IM group. The above findings suggest that multicentric occurrence including borderline lesions tends to occur in patients with liver cirrhosis, and the prognosis after their resection is better than for intrahepatic metastasis, in spite of the high recurrence rates in the remnant liver.

Reprint requests: Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359, JAPAN